

1 4 JUL 2004

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

REC'D 10 AUG 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES DATE 4 AOUT 2003 LIEU 69 INPI LYON N° D'ENREGISTREMENT 0309610 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE - 4 AOUT 2003 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET LAVOIX 2 Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09	
Vos références pour ce dossier (facultatif) JLP/AC/DL BFF 02/0145 (4051)			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de l'acide buténoïque, procédés pour leur préparation, compositions pharmaceutiques les contenant et application au traitement de la dyslipidémie, l'athérosclérose et du diabète.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		MERCK SANTE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Domicile ou siège	Rue	37 Rue Saint-Romain	
	Code postal et ville	16 9 10 18 LYON	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page

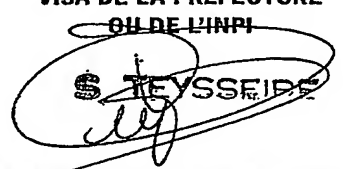
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES
DATE **4 AOÛT 2003**
LIEU **69 INPI LYON**
N° D'ENREGISTREMENT **0309610**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom	COLOMBET	
Prénom	Alain	
Cabinet ou Société	CABINET LAVOIX	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	2 Place d'Estienne d'Orves
	Code postal et ville	75 014 11 PARIS CEDEX 09
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)	01 53 20 14 20	
N° de télécopie (facultatif)	01 53 20 14 91	
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requis pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="text"/>
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) CABINET LAVOIX MANDATAIRE ALAIN COLOMBET CPI N° 95-0306		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

5 La présente invention se rapporte à des dérivés d'acides carboxyliques insaturés utilisables dans le traitement de dyslipidémies, de l'athérosclérose et du diabète, à des compositions pharmaceutiques les contenant et à des procédés permettant la préparation de ces composés.

L'invention concerne également l'utilisation de ces composés pour
10 l'élaboration de médicaments destinés au traitement de dyslipidémies, de l'athérosclérose et du diabète.

La maladie cardiovasculaire demeure dans la plupart des pays une des principales maladies et la principale cause de mortalité. Environ un tiers des hommes développent une maladie cardiovasculaire majeure avant l'âge de 60
15 ans, les femmes présentant un risque inférieur (rapport de 1 à 10). Avec la vieillesse (après 65 ans, les femmes deviennent aussi vulnérables aux maladies cardiovasculaires que les hommes), cette maladie prend encore de l'ampleur. Les maladies vasculaires comme la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral, la resténose et la maladie vasculaire périphérique, demeurent la
20 première cause de mortalité et de handicap à travers le monde.

Tandis que le régime alimentaire et le style de vie peuvent accélérer le développement de maladies cardiovasculaires, une prédisposition génétique conduisant à des dyslipidémies est un facteur significatif dans les accidents cardiovasculaires et les décès.

25 Le développement de l'athérosclérose semble être relié principalement à la dyslipidémie qui signifie des niveaux anormaux de lipoprotéines dans le plasma sanguin. Cette dysfonction est particulièrement évidente dans la maladie coronaire, le diabète et l'obésité.

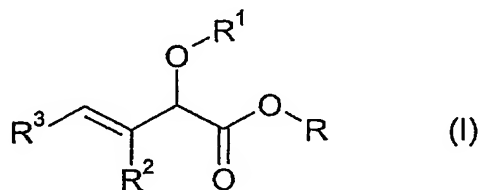
Le concept destiné à expliquer le développement de l'athérosclérose a été principalement orienté sur le métabolisme du cholestérol et sur le métabolisme des triglycérides.

Cependant, depuis les travaux de Randle et al. (Lancet, 1963, 785-789), il a été proposé un concept original : un cycle glucose-acide gras ou cycle de Randle qui décrit la régulation de l'équilibre entre le métabolisme des lipides en termes de triglycérides et de cholestérol, et l'oxydation du glucose. Suivant ce concept, les inventeurs ont développé un programme original ayant pour but de trouver de nouveaux composés agissant simultanément sur les métabolismes des lipides et du glucose.

Les fibrates sont des agents thérapeutiques bien connus avec un mécanisme d'action via les "Peroxisome Proliferator Activated Receptors". Ces récepteurs sont les principaux régulateurs du métabolisme des lipides dans le foie (isoforme PPAR α). Dans les dix dernières années, les thiazolidinediones ont été décrites en tant que puissants agents hypoglycémiant chez l'animal et chez l'homme. Il a été reporté que les thiazolidinediones sont des activateurs sélectifs puissants d'une autre isoforme des PPARs : les PPAR γ (Lehmann et coll., *J. Biol. Chem.*, (1995), **270**, 12953-12956).

Les inventeurs ont découvert une nouvelle classe de composés qui sont des activateurs puissants des isoformes PPAR α et PPAR γ . Du fait de cette activité, ces composés présentent un effet hypolipidémiant et hypoglycémiant important.

Plus précisément, l'invention a pour objet des composés dérivés de l'acide buténoïque de formule I :



25

dans laquelle

R¹ représente un groupe (C₆-C₁₈)aryle éventuellement substitué ou/et éventuellement condensé à un noyau monocyclique, polycyclique saturé ou insaturé de 5 à 8 sommets présentant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, ledit noyau étant lui-même
5 éventuellement substitué ; un groupe hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique monocyclique de 5 à 8 sommets éventuellement substitué et présentant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; un groupe alcényle en C₂-C₁₀ éventuellement substitué ; un groupe alkyle en C₁-C₁₀ ;
R² et R³ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ;
10 (C₆-C₁₈)aryle éventuellement substitué ; ou bien R² et R³ représentent ensemble une chaîne alkylène en C₃-C₆ ; et

R représente un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₁₀ ; un groupe (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₀)alkyle ;

leurs sels avec des acides ou des bases,

15 étant entendu que les composés suivants sont exclus de la protection :
lorsque R³ = phényle ; R = éthyle ; R¹ = éthyle ou phényle ; et R² = H .

Les acides utilisables pour la formation de sels de composés de formule I sont des acides minéraux ou organiques. Les sels résultants sont par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, hydrogénosulfates, dihydrogéo-
20 phosphates, citrates, maléates, fumarates, 2-naphtalènesulfonate et *para*-toluènesulfonate.

Les bases utilisables pour la formation de sels de composés de formule I sont des bases organiques ou minérales. Les sels résultants sont par exemple les sels formés avec des métaux et notamment des métaux alcalins, alcalino-
25 terreux et de transition (tels que le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, l'aluminium) ou avec des bases comme l'ammoniac ou des amines secondaires ou tertiaires (telles que la diéthylamine, la triéthylamine, la pipéridine, la pipérazine, la morpholine) ou avec des acides aminés basiques, ou avec des osamines (telles que la méglumine) ou avec des aminoalcools (tels que
30 le 3-aminobutanol et le 2-aminoéthanol).

L'invention couvre notamment les sels pharmaceutiquement acceptables mais également les sels permettant une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule I tels que les sels obtenus avec des amines chirales.

5 L'invention englobe également les formes optiquement actives, stéréoisomères, énantiomères, racémates, et diastéréoisomères des composés de formule I, ainsi que les mélanges de ces formes dans des proportions quelconques.

10 L'invention comprend en outre les dérivés hydratés ou solvatés des composés de formule I. Par "dérivés solvatés", on entend les produits d'addition d'une ou plusieurs moles de solvant inerte sur les composés de formule I, et qui se forment en raison de leur force attractive mutuelle. Les dérivés solvatés sont, par exemple, les monohydrates, dihydrates, trihydrates, etc., ou encore les alcoolates.

15 L'invention comprend ainsi tous les dérivés des composés de formule I qui sont utilisables et acceptables dans le domaine pharmaceutique, tels que par exemples les sels mais aussi les "pro-drugs" de ces composés.

20 Le terme "pro-drug" désigne, par exemple, les composés de formule I qui ont été modifiés, notamment par des groupes alkyle ou acyle, des sucres ou encore des oligopeptides, groupes qui sont rapidement libérés dans l'organisme pour redonner les principes actifs selon la présente invention.

Les "pro-drugs" comprennent également les dérivés des composés de la présente invention sous forme de polymères biodégradables, tels que ceux décrits par exemple dans *Int. J. Pharm.*, **115**, 61-67, (1995).

25 La présente invention concerne en outre les mélanges de composés de composés de formule générale I telle que définie ci-dessus, et notamment les mélanges de deux formes optiquement actives, par exemple deux diastéréoisomères, en toutes proportions, par exemple 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

Ainsi, l'invention englobe les composés de formule I, ainsi que leurs dérivés, sels, dérivés solvatés, et leurs stéréoisomères, y compris leurs mélanges en toutes proportions, acceptables du point de vue pharmaceutique.

Par groupe aryle, on entend, selon l'invention, un groupe aromatique carbocyclique mono- ou polycyclique, présentant de préférence de 6 à 18
5 atomes de carbone. A titre de groupe aryle, on peut mentionner les groupes phényle, naphtyle, anthryle ou phénanthryle.

On entend par alkyle une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone, mieux encore de 1 à 6 atomes de
10 carbone, par exemple de 1 à 4 atomes de carbone.

Des exemples de radicaux alkyle sont méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 1-éthylbutyle, 1-méthyl-
15 1-éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthyl-heptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthyl-octyle et 7,7-diméthyl-octyle.

Les groupes hétérocycliques sont des groupes monocyclique ou polycyclique comprenant des hétéroatomes généralement choisis parmi O, S et
20 N, éventuellement à l'état oxydé (cas de S et de N).

De préférence, au moins l'un des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes endocycliques, mieux encore de 1 à 3 hétéro-
atomes.

Selon l'invention, le noyau polycyclique hétérocyclique est constitué d'un
25 ou plusieurs monocycles présentant chacun de 5 à 8 sommets.

Des exemples de groupes hétérocycliques aromatiques monocycliques de 5 à 8 sommets sont les hétéroaryles tels que la pyridine, le furane, le thiophène, le pyrrole, l'imidazole, le thiazole, l'isoxazole, l'isothiazole, le furazane, la pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole,
30 l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole.

Comme hétéroaryle préféré, on peut citer les noyaux pyridyle, pyrimidinyle, triazalyle, thiadiazolyle, oxazolyle, thiazolyle et thiénylène.

Les groupes hétérocycliques saturés ou insaturés sont les groupes hétérocycliques ne portant aucune insaturation, ou comprenant une ou plusieurs insaturations qui dérivent des groupes hétérocycliques aromatiques définis ci-dessus, respectivement.

Par groupe alcényle en C₂-C₁₀, on entend un groupe hydrocarboné aliphatique comportant une ou plusieurs insaturations de type éthylénique, de préférence 1 à 3 insaturations éthyléniques. Des exemples préférés de tels groupes alcényle en C₂-C₁₀ sont notamment les groupes vinyle et les groupes CH₂ = CH - CH₂ = CH-.

Lorsque R² et R³ représentent ensemble une chaîne alkylène en C₃-C₆, on préfère que R², R³ et les carbones auxquels ils sont attachés forment un cyclopentène ou un cyclohexène.

Les groupes et noyaux aryle et hétérocycliques sont éventuellement substitués par un ou plusieurs des radicaux suivants :

trifluorométhyle ; un atome d'halogène ; un groupe hétérocyclique aromatique monocyclique bicyclique ou tricyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T tels que définis ci-dessous ; un groupe Hét-CO- dans lequel Hét représente un groupe hétérocyclique aromatique tel que défini ci-dessus éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; une chaîne alkylènediyle en C₁-C₆ ; une chaîne alkylènedioxy en C₁-C₆ ; nitro ; cyano ; (C₁-C₁₀)alkyle ; (C₁-C₁₀)alkyl-carbonyl ; (C₁-C₁₀)alcoxycarbonyl-A- où A représente (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alcénylène ou une liaison ; (C₃-C₁₀)cycloalkyle ; trifluorométhoxy ; di(C₁-C₁₀)alkylamino ; (C₁-C₁₀)alcoxy-(C₁-C₁₀)alkyle ; (C₁-C₁₀)alcoxy ; (C₆-C₁₈)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₀)alcoxy-(CO)_n- où n est 0 ou 1 et aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryloxy-(CO)_n- où n est 0 ou 1 et où aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ;

(C₆-C₁₈)arylthio où aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryloxy-(C₁-C₁₀)alkyl-(CO)_n – où n est 0 ou 1 et où aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; un hétérocycle, saturé ou insaturé, monocyclique de 5 à 8 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-carbonyl éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-carbonyl-B-(CO)_n – où n est 0 ou 1 ; B représente (C₁-C₆)alkylène ou (C₂-C₆)alcénylène et aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-C-(CO)_n – où n est 0 ou 1, C. représente (C₁-C₆)alkylène ou (C₂-C₆)alcénylène et aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryle condensé à un hétérocycle saturé ou insaturé tel que défini ci-dessus éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₂-C₁₀)alcynyle ; T est choisi parmi un atome d'halogène ; (C₆-C₁₈)aryle ; (C₁-C₆)alkyle ; (C₁-C₆)alcoxy ; nitro ; carboxy ; (C₁-C₆)alcoxy-carboxy ; et T peut représenter oxo dans le cas où il substitue un hétérocycle saturé ou insaturé ; ou bien T représente (C₁-C₆)alcoxy-carbonyl- (C₁-C₆)alkyle ; ou (C₁-C₆)alkylcarbonyl- ((C₁-C₆)alkyle)_n – où n est 0 ou 1.

Par atome d'halogène, on entend un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. Les groupes hétérocycliques aromatiques monocycliques, bicycliques ou tricycliques comprennent de préférence un ou plusieurs hétéroatomes généralement choisis parmi O, S et N, éventuellement à l'état oxydé (cas de S et de N). De préférence, au moins l'un des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes endocycliques, mieux encore de 1 à 3 hétéroatomes.

De façon préférée, l'hétérocycle est constitué d'un ou plusieurs monocycles présentant chacun de 5 à 8 sommets.

Des exemples d'hétéroaryles monocycliques de 5 à 8 sommets sont notamment la pyridine, le furanne, le thiophène, le pyrrole, l'imidazole, le thiazole, l'isoxazole, l'isothiazole, le furazane, la pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole, l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole.

Des exemples d'hétéroaryles bicycliques dans lesquels chaque monocycle comprend de 5 à 8 sommets sont choisis parmi indolizine, indole, isoindole, benzofuranne, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzo-furazane, benzothiofurazane, purine, quinoléine, isoquinoléine, cinnoline, phtalazine, quinazoline, quinoxaline, naphtyridines, pyrazolotriazine (tel que pyrazolo-1,3,4-triazine), pyrazolopyrimidine et ptéridine.

Comme hétéroaryle préféré, on peut citer quinolyle, pyridyle, benzothiazolyle et triazolyle.

Les hétéroaryles tricycliques dans lesquels chaque monocycle comprend de 5 à 8 sommets sont par exemple choisis parmi l'acridine, la phénazine ou le carbazole.

On entend par "chaîne alkylènediyle" un radical bivalent de type hydrocarboné aliphatique linéaire ou ramifié dérivée des groupes alkyle définis ci-dessus par arrachement d'un d'atome d'hydrogène. Des exemples préférés de chaînes alkylènediyle sont les chaînes $-(CH_2)_k-$ où k représente un entier choisi entre 2, 3, 4, 5 et 6 et les chaînes $>C(CH_3)_2$ et $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$. Les chaînes alkylènedioxy désignent des chaînes $-O-Alk-O-$ où Alk représente alkylène ramifié ou linéaire, étant entendu qu'alkylène est tel que défini ci-dessus pour alkylènediyle. Des significations préférées de $-O-Alk-O-$ sont par exemple $-O-C(CH_3)_2-O$ ou $-O-CH_2-CH_2-O-$.

On définit par alcénylène une chaîne alkylène insaturée présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, de préférence une à trois insaturations éthyléniques. Des exemples de chaîne alkylène sont $-CH=CH-$ ou $-CH=CH-CH=CH-$.

Des exemples de groupe cycloalkyle ou C_3-C_{10} sont notamment les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ou cyclodécyle.

Des hétérocycles saturés ou insaturés, monocycliques de 5 à 8 sommets sont les dérivés saturés, respectivement insaturés des hétérocycles aromatiques.

Plus particulièrement, on peut citer les morpholine, pipéridine, thiazolidine, oxazolidine, tétrahydrothiénylène, tétrahydrofuranylène, pyrrolidine, isoxazolidine, imidazolidine ou pyrazolidine.

On entend par alcynyle un groupe hydrocarboné aliphatique présentant
5 une ou plusieurs insaturations de type acétylénique. Des exemples préférés sont $-C\equiv C-$.

Un autre groupe préféré des composés de l'invention est constitué des
composés de formule I dans laquelle R^1 représente un groupe (C_6-C_{10}) aryle, de
préférence phényle, éventuellement substitué ou/et condensé à un noyau
10 monocyclique carbocyclique ou hétérocyclique de 5 à 8 sommets présentant de
0 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, lui-même éventuellement substitué ;
un groupe alcényle en C_2-C_{10} éventuellement substitué ; un atome d'hydrogène ;
 R^2 et R^3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ; (C_6-C_{10}) aryle,
de préférence phényle éventuellement substitué ; ou bien R^2 et R^3 représentent
15 ensemble une chaîne alkylène en C_5-C_8 ; et
R représente un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle en C_1-C_{10} ; un groupe
 (C_6-C_{10}) aryl- (C_1-C_{10}) alkyle.

Un autre sous-groupe préféré des composés de l'invention est constitué
des composés de formule I dans laquelle, lorsque R^1 représente (C_6-C_{10}) aryle,
20 substitué, le noyau aryle est substitué par un ou plusieurs des radicaux suivants :
trifluorométhyle ; un atome d'halogène ; un groupe hétérocyclique aromatique
monocyclique bicyclique ou tricyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes
choisis parmi O, N et S ; et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux
T tels que définis ci-dessous ; un groupe Hét-CO- dans lequel Hét représente un
25 groupe hétérocyclique aromatique tel que défini ci-dessus éventuellement
substitué par un ou plusieurs radicaux T ; une chaîne alkylènediyle en C_1-C_6 ;
une chaîne alkylène dioxy en C_1-C_6 ; nitro ; cyano ; (C_1-C_{10}) alkyle ; (C_1-C_{10}) alkyl-
carbonyle ; (C_1-C_{10}) alcoxycarbonyl-A- où A représente (C_1-C_6) alkylène,
 (C_2-C_6) alcénylène ou une liaison ; (C_3-C_{10}) cycloalkyle ; trifluorométhoxy ;
30 di (C_1-C_{10}) alkylamino ; (C_1-C_{10}) alcoxy- (C_1-C_{10}) alkyle ; (C_1-C_{10}) alcoxy ;

(C₆-C₁₈)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ;
(C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₀)alcoxy-(CO)_n- où n est 0 ou 1 et aryle est éventuellement
substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryloxy-(CO)_n- où n est 0 ou 1
et où aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ;
5 (C₆-C₁₈)arylthio où aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs
radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryloxy-(C₁-C₁₀)alkyl-(CO)_n - où n est 0 ou 1 et où aryle est
éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; un hétérocycle, saturé
ou insaturé, monocyclique de 5 à 8 sommets comprenant un ou plusieurs
hétéroatomes choisis parmi O, N et S, éventuellement substitué par un ou
10 plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-carbonyl éventuellement substitué par un ou
plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-carbonyl-B-(CO)_n- où n est 0 ou 1 ; B
représente (C₁-C₆)alkylène ou (C₂-C₆)alcénylène et aryle est éventuellement
substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-C-(CO)_n- où n est 0 ou 1,
C représente (C₁-C₆)alkylène ou (C₂-C₆)alcénylène et aryle est éventuellement
15 substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryle condensé à un
hétérocycle saturé ou insaturé tel que défini ci-dessus éventuellement substitué
par un ou plusieurs radicaux T ; (C₂-C₁₀)alcynyle ; T est choisi parmi un atome
d'halogène ; (C₆-C₁₈)aryle ; (C₁-C₆)alkyle ; (C₁-C₆)alcoxy ; nitro ; carboxy ;
(C₁-C₆)alcoyycarboxy ; et T peut représenter oxo dans le cas où il substitue un
20 hétérocycle saturé ou insaturé ; ou bien T représente (C₁-C₆)alcoxy-carbonyl-
(C₁-C₆)alkyle ; ou (C₁-C₆)alkylcarbonyl- ((C₁-C₆)alkyle)_n- où n est 0 ou 1.

Un autre groupe de composés préférés est constitué des composés de
formule I pour lesquels lorsque R¹ représente aryle, R¹ est phényle.

Un autre groupe de composés préférés est constitué des composés pour
25 lesquels R¹ représente (C₁-C₁₀)alkyle de préférence (C₁-C₃)alkyle et R² et R³
représentent indépendamment l'un de l'autre H ou (C₆-C₁₈) aryle éventuellement
substitué.

Un autre groupe de composés préférés est constitué des composés pour
lesquels R² est H et R³ représente aryle non substitué, de préférence phényle
30 non substitué.

Un autre groupe de composés préférés est constitué des composés pour lesquels lorsque R représente (C₁-C₁₀)alkylaryle, de préférence benzyle, R¹ et R³ représentent aryle non substitué, de préférence phényle.

Un premier groupe encore plus préféré des composés de l'invention est
5 constitué des composés de formule I dans laquelle R¹ représente un groupe aryle non substitué, R² représente H, R³ représente aryle non substitué, et R est H.

Un deuxième groupe encore plus préféré de composés de l'invention est
10 constitué de composés de formule I dans laquelle R¹ représente aryle non substitué, R² = H, R³ est aryle non substitué et R = alkyle.

Un troisième groupe encore plus préféré de composés de l'invention est
constitué de composés de formule I dans laquelle R¹ = aryle non substitué, R² = H, R³ = aryle non substitué et R = alkylaryle.

Un quatrième groupe encore plus préféré de composés de l'invention est
15 constitué de composés de formule I dans laquelle R¹ = aryle substitué, R² = H, R³ = aryle non substitué et R = H

Un cinquième groupe encore plus préféré de composés de l'invention est
constitué de composés de formule I dans laquelle R¹ représente aryle substitué, R² = H, R³ est aryle non substitué et R = alkyle.

20 Un sixième groupe encore plus préféré de composés de l'invention est constitué de composés de formule I dans laquelle R¹ représente aryle substitué, R² = H, R³ est aryle non substitué et R = alkylaryle.

Un septième groupe encore plus préféré de composés de l'invention est
25 constitué de composés de formule I dans laquelle R¹ représente alkyle, R² = H, R³ est aryle non substitué et R = H.

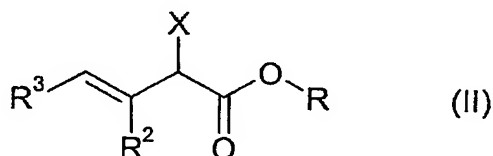
Un huitième groupe encore plus préféré de composés de l'invention est
constitué de composés de formule I dans laquelle R¹ représente alkyle, R² = H, R³ est aryle non substitué et R = alkyle.

Un neuvième groupe encore plus préféré de composés de l'invention est constitué de composés de formule I dans laquelle R^1 représente alkyle, $R^2 = H$, R^3 est aryle non substitué et $R = \text{alkylaryle}$.

Plus particulièrement, on préfère les composés choisis parmi :

- 5 (R,S)-2-méthoxy-4-phénylbut-3-énoate de méthyle
Acide (R,S)-2-méthoxy-4-phénylbut-3-énoïque
(R,S)-2-propoxy-4-phénylbut-3-énoate de méthyle
Acide (R,S)-2-propoxy-4-phénylbut-3-énoïque
(R,S)-2-phénoxy-4-phénylbut-3-énoate de benzyle
- 10 (R,S)-2-trifluorométhylphénoxy-4-phénylbut-3-énoate de méthyle
Acide (R,S)-2-phénoxy-4-phénylbut-3-énoïque
Acide (R,S)-2-trifluorométhylphénoxy-4-phénylbut-3-énoïque (formes Z et E)

Les composés de l'invention peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule II



dans laquelle R^2 , R^3 et R sont tels que définis ci-dessus pour la formule I et X représente $-OH$ ou un atome d'halogène, tel que le chlore, avec un alcool de formule R^1-OH .

Cette réaction est conduite de préférence dans un solvant polaire aprotique tel qu'un éther linéaire ou cyclique du type de l'éther diéthylique, de l'éther di-tert-butylque, de l'éther de diisopropyle, le diméthoxyéthane ou encore du type du dioxane ou du tétrahydrofurane, le tétrahydrofurane et le diméthoxyéthane étant préférés.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le rapport molaire du composé de formule II à l'alcool R^1-OH varie entre 1 et 1,5, un rapport environ stoechiométrique et compris entre 1 et 1,3, de préférence entre 1 et 1,1, étant souhaitable.

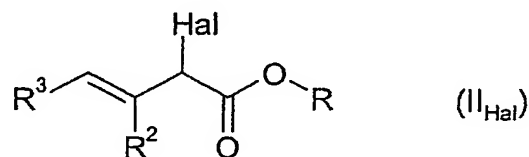
De façon à faciliter la réaction, il est souhaitable d'ajouter au milieu un agent d'aide à la condensation, tel qu'un diazodicarboxylate d'alkyle inférieur (c'est-à-dire d'alkyle en C₁-C₆), par exemple le diazodicarboxylate d'éthyle.

Lorsqu'il est présent dans le milieu réactionnel, l'agent d'aide à la condensation est incorporé au milieu à raison de 1 à 5 équivalents, mieux encore à raison de 1 à 3 équivalents, par exemple à raison de 1 à 2 équivalents molaires par rapport à la quantité initiale de composé de formule II.

De façon préférée, il est également recommandé d'introduire une phosphine dans le milieu réactionnel telle que de la triphénylphosphine. Dans ce cas, le rapport molaire de la triphénylphosphine au composé de formule II est de préférence maintenu entre 1 et 5, par exemple entre 1 et 3, et notamment entre 1 et 2.

Lorsque X représente -OH, la température réactionnelle varie généralement entre -15° et 50°C, étant entendu que des températures comprises entre -15° et 10°C sont souhaitables en présence d'un agent d'aide à la condensation.

Lorsque X représente un atome d'halogène, le composé de formule II est représenté par la formule II_{Hal} suivante :

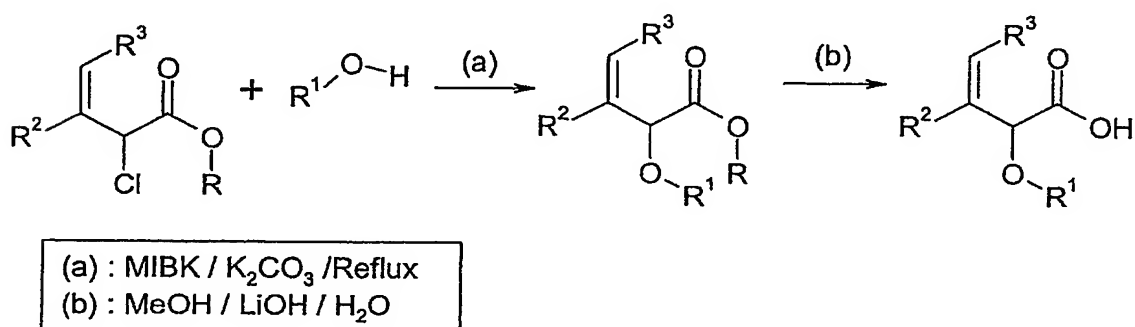


dans laquelle R, R² et R³ sont tels que définis précédemment et Hal représente un atome d'halogène.

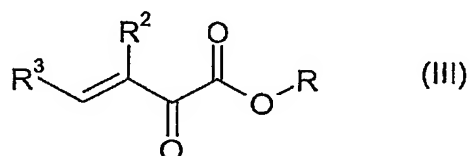
Avec un composé de formule II_{Hal}, telle que définie ci-dessus, on introduit dans le milieu réactionnel une base, de préférence une base minérale choisie parmi l'hydroxyde de sodium ou de potassium, l'hydrogénocarbonate de sodium ou de potassium, le carbonate de sodium ou de potassium. De façon habituelle, le rapport molaire de la base au composé de formule II varie entre 1 et 5, et mieux encore entre 1 et 3.

Lorsque X représente un atome d'halogène, la température réactionnelle varie généralement entre 10° et 120°C, par exemple entre 60° et 100°C, mieux encore entre 70° et 90°C.

Lorsque X représente halogène, par exemple chlore, les composés de
5 formule I de l'invention peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant, où R, R¹, R² et R³ sont tels que définis précédemment :



10 Les composés de formule I peuvent être préparés par réduction sélective de la fonction oxo en alpha de la fonction -COOR dans le composé de formule III suivant :



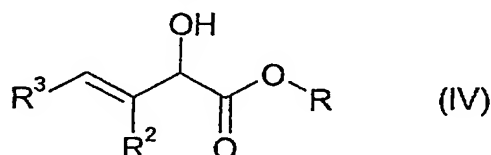
dans laquelle où R, R² et R³ sont tels que définis précédemment,
15 par action d'un hydrure approprié, puis alkylation de la fonction hydroxyle formée.

Des exemples d'hydrures appropriés sont notamment le borohydrure de sodium, le borohydrure de lithium, le borohydrure de tributylammonium, le triéthylborohydrure de lithium ou le cyanoborohydrure de sodium, le borohydrure
20 de sodium étant préféré.

La réaction est préférablement conduite dans un solvant du type d'un alcanol inférieur tel que le méthanol ou le propanol à une température comprise entre -15° et 20°C , de préférence entre -10° et $+10^{\circ}\text{C}$.

Pour cette réaction, le rapport molaire de l'hydrure au composé de formule III varie entre 0,1 et 10 équivalents. Lorsque l'hydrure est NaBH_4 , 0,2 à 0,5 équivalents de NaBH_4 suffisent.

L'alkylation du composé intermédiaire, obtenu par action de l'hydrure,



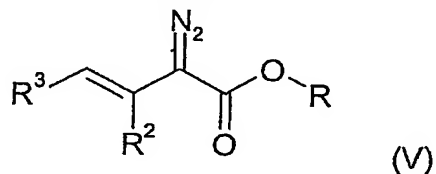
dans laquelle R^2 , R^3 et R sont tels que définis ci-dessus pour la formule I, peut être réalisée de façon conventionnelle en soi.

Une façon de procéder consiste simplement à faire réagir le composé intermédiaire de formule IV avec l'halogénure d'alkyle approprié de formule $\text{R}^1\text{-Y}$ où Y est un atome d'halogène, de préférence l'iode, en présence d'oxyde d'argent, Ag_2O .

Par cette réaction, on utilisera avantageusement un large excès de l'agent alkylant de formule $\text{R}^1\text{-Y}$, et par exemple de 5 à 200 équivalents, mieux encore entre 100 et 150 équivalents par rapport à la quantité initiale de composé de formule IV.

Quant à la quantité d' Ag_2O , il est souhaitable qu'elle varie entre 2 et 12 équivalents, par exemple entre 4 et 10 équivalents.

Les composés de formule I peuvent encore être préparés par action d'un alcool de formule $\text{R}^1\text{-OH}$ sur un composé de formule V



dans laquelle R^2 , R^3 et R sont tels que définis ci-dessus, en présence d'un complexe du rhodium II, tel que le tétraacétate de rhodium II de formule $Rh_2(OAc)_4$.

Cette réaction est de préférence conduite dans un solvant polaire aprotique
5 tel qu'un hydrocarbure aromatique éventuellement chloré et par exemple le benzène, le toluène, le xylène ou un chlorobenzène, le benzène étant préféré.

On met en œuvre de préférence pour cette réaction un rapport molaire de l'alcool R^1-OH au composé de formule V variant entre 1 et 10, par exemple entre 1 et 5, mieux encore entre 2 et 4.

10 Il est souhaitable que le complexe du rhodium soit présent à raison de 10^{-3} à 10^{-1} équivalents par rapport au composé de formule V, un rapport du complexe de rhodium au composé de formule V compris entre 0,01 et 0,10, mieux encore entre 0,01 et 0,05 étant préféré.

La température réactionnelle est habituellement comprise entre $50^\circ C$ et
15 $120^\circ C$, par exemple entre $60^\circ C$ et $100^\circ C$.

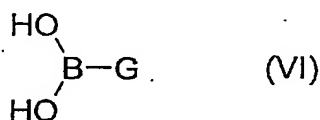
Les composés de formule I dans laquelle R représente H peuvent être obtenus par saponification des composés correspondants de formule I dans laquelle R représente alkyle en C_1-C_{10} . La saponification peut être réalisée par action d'une base, telle qu'une base minérale choisie parmi $LiOH$, KOH , $NaOH$,
20 $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Na_2CO_3 et K_2CO_3 . La quantité molaire de base à utiliser varie généralement de 1 à 20 équivalents, de préférence de 1 à 12 équivalents suivant la force de la base sélectionnée.

Plus particulièrement, dans le cas de $LiOH$, on préfère mettre en présence de 8 à 12 équivalents de base par rapport à la quantité d'ester de formule I
25 présent dans le milieu réactionnel.

La réaction est de préférence mise en œuvre dans un solvant de type polaire protique et plus préférablement dans un mélange d'alcanol inférieur (en C_1-C_4) et d'eau, tel qu'un mélange d'éthanol et d'eau ou de méthanol et d'eau.

La température réactionnelle varie avantageusement entre $35^\circ C$ et $120^\circ C$,
30 mieux encore entre $40^\circ C$ et $100^\circ C$.

Les composés de formule I dans lesquels R^1 représente aryle substitué par un groupe hétérocyclique aromatique monocyclique, bicyclique ou tricyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T tels que définis ci-dessus ; ou bien R^1 représente un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T peuvent être préparés par réaction du composé correspondant de formule I dans lequel R^1 représente aryle substitué par un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode, par action d'un composé de formule VI :



dans laquelle G représente un groupe hétérocyclique aromatique monocyclique, bicyclique ou tricyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T tels que définis ci-dessus lorsque R^1 , dans le composé final, représente aryle substitué par un tel groupe hétérocyclique ou bien G représente aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T lorsque, dans le composé final, R^1 représente aryle substitué par un groupe aryle, lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T.

De façon avantageuse, on met en présence de 1,5 à 5 équivalents, de préférence de 1,5 à 3 équivalents du composé de formule VI par rapport à la quantité de composé de formule I présent dans le milieu réactionnel.

Cette réaction est préférablement conduite dans un solvant polaire aprotique en présence d'un complexe du palladium 0 et d'une base.

À titre de solvant, un éther linéaire ou cyclique tel que ceux définis ci-dessus est plus particulièrement approprié. Le diméthoxyéthane est préféré.

À titre de base, on utilisera l'une quelconque des bases minérales citées ci-dessus et avantageusement Na_2CO_3 . On pourra, par exemple,

introduire de 1,5 à 5 équivalents de base au milieu réactionnel par rapport à la quantité de composé de formule I, de préférence de 1,5 à 3 équivalents.

Selon un mode de réalisation préféré, les quantités de base et de composé de formule VI sont équivalentes. La quantité utilisée de complexe de palladium 0 est catalytique. Habituellement, on utilise de 0,001 à 1 équivalent dudit complexe, de préférence de 0,01 à 0,1 équivalents. Comme exemple de complexe de palladium 0, on peut utiliser le tétraphénylpalladium 0.

La température réactionnelle varie avantageusement entre 50°C et 120°C, de préférence entre 70°C et 90°C.

L'invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus en association avec un ou plusieurs véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Dans la présente description, l'expression "quantité pharmaceutiquement efficace" doit être comprise comme définissant la quantité d'une matière active ou d'un agent pharmaceutique qui permettra d'induire la réponse biologique ou médicale d'un tissu, d'un système, d'un animal ou d'un humain, réponse biologique ou médicale qui correspond à celle recherchée, par exemple par un chercheur ou un clinicien.

En outre, l'expression "quantité efficace du point de vue thérapeutique" correspond à toute quantité qui, en comparaison avec un sujet correspondant qui n'a pas reçu une telle quantité, résulte en un traitement amélioré, une guérison, une meilleure prévention, ou amélioration d'un état pathologique, d'un désordre ou d'un ou plusieurs effets secondaires, ou bien encore dans la diminution du taux d'avancement d'une maladie ou d'un désordre pathologique. L'expression décrite plus haut comprend également dans sa signification les quantités efficaces pour améliorer une fonction physiologique normale.

Ainsi, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être administrées par voie orale sous forme de comprimés, de

gélules ou de granules à libération immédiate ou à libération contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie transdermique sous forme de dispositif transdermique adhésif, par voie locale sous forme de solution, crème ou gel.

5 Une composition solide pour une administration orale est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant ou d'un correcteur de goût, et par mise en forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre ou une capsule.

10 Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium, et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther vinylique), l'éthylcellulose, la méthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante, la gélatine, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, 15 l'hydroxypropylméthylcellulose, le citrate de calcium, la dextrine et la pectine. Des exemples de lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylèneglycol, la silice et les huiles végétales durcies. Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation dans les médicaments. Des exemples de correcteurs de goût englobent le cacao en 20 poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre. Bien sûr, le comprimé ou le granulé peut être convenablement enrobé de sucre, de gélatine ou analogue.

Une forme injectable contenant le composé de la présente invention en tant que principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange dudit 25 composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, et par transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, selon un procédé classique. Le cas échéant, la forme injectable obtenue peut être 30 lyophilisée par un procédé classique.

Des exemples d'agents de mise en suspension englobent la méthycellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante en poudre, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé.

- 5 Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin.

En outre, le stabilisant englobe le sulfite de sodium, le métrasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur englobe le p-hydroxybenzoate
10 de méthyle, le p-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le phényle, le crésol et le chlorocrésol.

La présente invention a en outre pour objet une utilisation d'un composé de formule I de l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose et le diabète.

- 15 Les exemples suivants illustrent l'invention à titre non limitatif.

Dans les données de résonance magnétique nucléaire (RMN 300 MHz) du proton, les abréviations suivantes ont été utilisées : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, o pour octuplet et m pour massif complexe. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm ; P.f.
20 représente le point de fusion.

EXEMPLES

Exemple 1 : Procédé de préparation du (R,S)-2-hydroxy-4-phénylbut-3-énoate de méthyle

25

1.1 - Préparation du 2-oxo-4-phénylbut-3-énoate de méthyle

À une suspension de 5,9 g (30 mmol) du sel de sodium de l'acide 2-oxo-4-phénylbut-3-énoïque (1) (Synth. Commun., (1996), 26(11), 2231) dans 100 mL
30 de méthanol, on ajoute goutte à goutte 2 mL d'acide sulfurique concentré. On

porte 8 heures à reflux et on agite une nuit à température ambiante. On filtre un léger insoluble, concentre de moitié et verse dans 300 mL d'eau. On extrait le solide pâteux obtenu avec du dichlorométhane, on lave avec une solution aqueuse à 5% d'hydrogénocarbonate de sodium, puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous vide. Le résidu (4,2 g) est purifié par flash chromatographie (SiO_2 / CH_2Cl_2 / heptane : 70:30).

On obtient 1,7 g (rendement 30%) d'un solide jaune vif fondant à 70-71°C.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,86 (3H, s) ; 7,31 (1H, d, $J=16\text{Hz}$) ; 7,27-7,58 (5H, m) ; 7,80 (1H, d, $J=16\text{Hz}$).

10

1.2 - Procédé de préparation du (R,S)-2-hydroxy-4-phénylbut-3-énoate de méthyle

À une solution de 4,2 g (22 mmol) de 2-oxo-4-phénylbut-3-énoate de méthyle dans 150 mL de méthanol, refroidie à 0°C, on ajoute, par portions, en 10 minutes environ, 0,27 g (7 mmol) de borohydrure de sodium. On agite 10 minutes entre 0°C et +5°C, puis on laisse revenir à température ambiante. On évapore sous vide à 40°C, reprend par 100 mL d'eau, extrait avec du dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous vide. Le résidu (3,7 g) est purifié par flash chromatographie (SiO_2 / heptane / acétate d'éthyle : 80:20).

20 On obtient 2,2 g (rendement 52%) d'une huile jaune.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,00 (1H, OH) ; 3,70 (3H, s) ; 4,73-4,75 (1H, d, $J=6\text{Hz}$) ; 6,11-6,17 (1H, d, d, $J=16\text{Hz}$, $J=6\text{Hz}$) ; 6,67-6,73 (1H, d, $J=16\text{Hz}$) ; 7,15-7,30 (5H, m).

25 Exemple 2 : Procédé de préparation du (R,S)-2-méthoxy-4-phénylbut-3-énoate de méthyle

À une solution de 225 mg (1,2 mmol) du composé obtenu à l'exemple 1 dans 10 mL d'iodure de méthyle, on ajoute 1,8 g (8 mmol) d'oxyde d'argent fraîchement préparé. On agite 24 heures à température ambiante, puis on dilue

avec 10 mL de dichlorométhane. On filtre l'insoluble puis on évapore le filtrat sous vide. On obtient 210 mg (rendement 85%) d'une huile incolore.

Exemple 3 : Procédé de préparation de l'acide (R,S)-2-méthoxy-4-phénylbut-3-énoïque

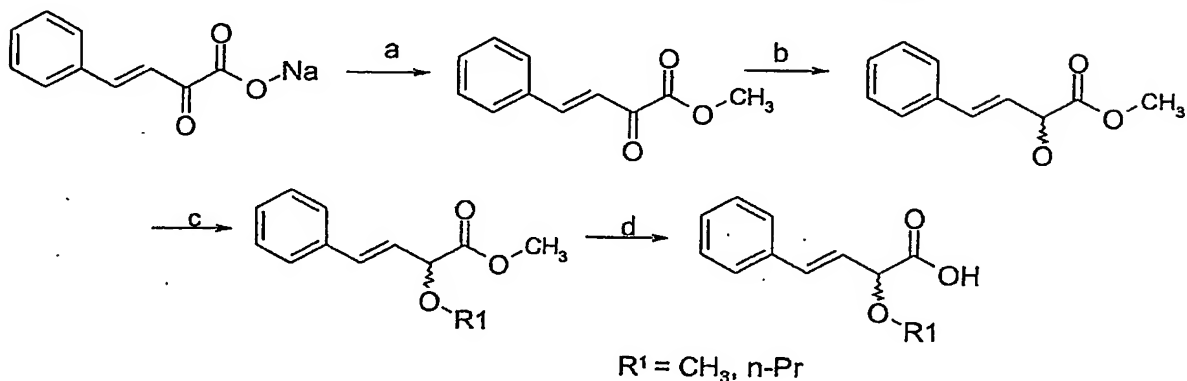
5 À une solution de 0,87 g (4,2 mmol) du composé obtenu à l'exemple 2 dans 80 mL de méthanol, on ajoute 42 mL (42 mmol) d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de lithium monohydraté. On porte 4 heures à reflux. Après une nuit au repos, on évapore sous vide, et on reprend le résidu par 40 mL d'eau. On
10 lave avec 2 x 30 mL d'éther éthylique, et acidifie la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique dilué. On extrait avec de l'éther éthylique, sèche sur sulfate de sodium, et évapore le solvant sous vide. Le résidu (0,65 g) est purifié par flash chromatographie (SiO₂ / dichlorométhane / méthanol : 95:5).
On obtient 50 mg (rendement 6%) d'une huile jaune.

15

Exemple 4 : Procédé de préparation de l'acide (R,S)-2-n-propoxy-4-phénylbut-3-énoïque

On porte à reflux pendant 4 heures 480 mg (2 mmol) du composé obtenu à l'exemple 3, 10 mL d'éthanol, 1 mL d'eau et 270 mg (4 mmol) d'hydroxyde de
20 potassium en pastilles. On évapore sous vide, reprend le résidu par 25 mL d'eau. On lave avec de l'éther éthylique et on acidifie la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique dilué. On extrait avec de l'éther éthylique, sèche sur sulfate de sodium, et évapore le solvant sous vide. Le résidu (310 mg) est purifié par flash chromatographie (SiO₂ / heptane / acétate d'éthyle : 80:20). On obtient
25 45 mg (rendement 10%) d'une huile jaunâtre.

Illustration du schéma réactionnel des exemples 1 à 4, R¹ = alkyle.



- (a) : MeOH / H₂SO₄
 (b) : NaBH₄ / MeOH
 (c) : Ag₂O / R¹-I
 (d) : OH⁻ / H₂O / MeOH / puis H⁺

Exemple 5 : Procédé de préparation du (R,S)-4-phényl-2-(4-trifluorométhylphénoxy)but-3-énoate de méthyle

À une solution de 14,6 g de 4-trifluorométhylphénol dans 150 mL de benzène , on ajoute 300 mg (0,67 mmol) d'acétate de rhodium dimère. On porte à reflux et on ajoute goutte à goutte en une heure une solution de 6,2 g (30 mmol) de 4-phényl-2-diazobut-3-énoate de méthyle (6) (*Tetrahedron Lett.*, (1988), **29**(9), 975-978) dans 60 mL de benzène. On laisse revenir à température ambiante, puis on évapore le solvant sous vide. Le résidu est purifié 2 fois par flash chromatographie. On obtient 460 mg (rendement 4,6%) d'une huile jaune qui cristallise.

Exemple 6 : Procédé de préparation de l'acide (R,S)-4-phényl-2-(4-trifluorométhylphénoxy)but-3-énoïque

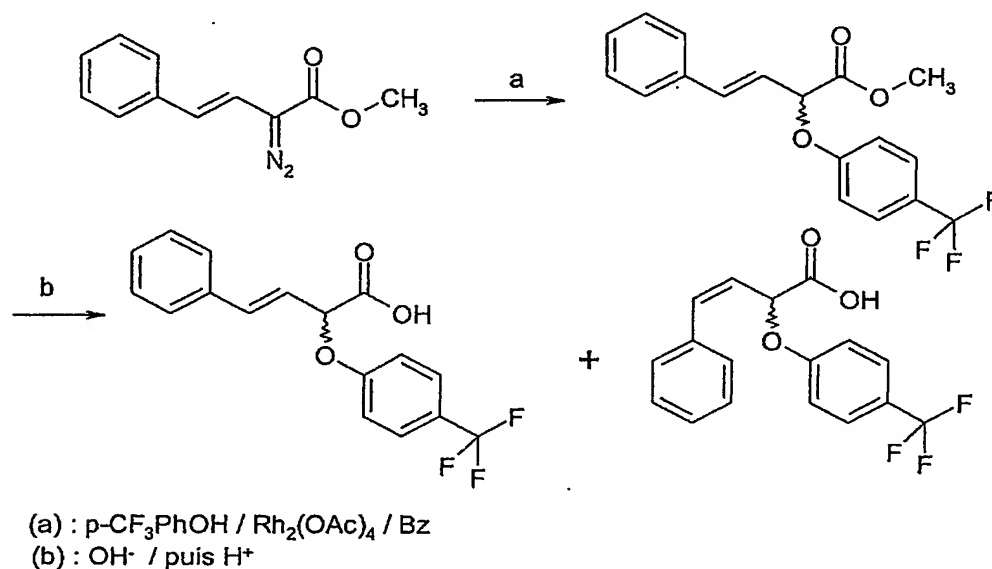
À une solution de 410 mg (1,22 mmol) du composé obtenu à l'exemple 5 dans 20 mL d'hydroxyde de sodium, on ajoute 12,2 mL (12,2 mmol) d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de lithium monohydraté. On agite une heure à température ambiante, puis on évapore le solvant sous vide. Le résidu est repris

par 20 mL d'eau et la solution obtenue est lavée à l'éther éthylique. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué et extraite à l'éther éthylique. On sèche sur sulfate de sodium, et évapore le solvant sous vide. Le résidu est purifié par LC/MS préparative.

- 5 On récupère deux produits purs (8) et (9) correspondant aux deux formes *Z* et *E* (respectivement 5,5 mg et 7,8 mg).

Illustration schéma réactionnel des exemples 5 et 6, R¹ = aryle substitué (trifluorométhylphényle), étapes a) et b)

10



RÉSULTATS

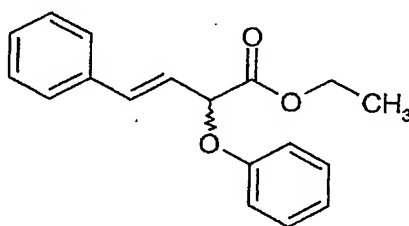
- 15 L'activité des composés de l'invention conduisant à un effet hypolipidémiant et hypoglycémiant a été mise en évidence *in vitro* par mise en œuvre des tests suivants :

La mesure de l'activation des PPARs a été réalisée selon une technique décrite par Lehmann et coll. (*J. Biol. Chem.*, **270**, (1995), 12953-12956).

Des cellules CV-1 (cellules de rein de singe) sont cotransfectées avec un vecteur d'expression des protéines chimères PPAR α -Gal4 ou PPAR γ -Gal4 et avec un plasmide "rapporteur" qui permet l'expression du gène de la luciférase placé sous le contrôle d'un promoteur contenant des éléments de réponse à
5 Gal4.

Les cellules sontensemencées dans des microplaques 96 puits et cotransfectées à l'aide d'un réactif commercial avec le plasmide rapporteur (pG5-tk-pGL3) et le vecteur d'expression de la protéine chimérique (PPAR α -Gal4 ou PPAR γ -Gal4). Après une incubation de 4 heures, du milieu de culture complet
10 (contenant 10% de sérum de veau fœtal) est ajouté dans les puits. Après 24 heures, le milieu est enlevé et remplacé par du milieu complet contenant les produits à tester (50 μ M *in fine*). Les produits sont laissés au contact des cellules pendant 18 heures. Les cellules sont ensuite lysées et l'activité luciférase est mesurée à l'aide d'un luminomètre. Un facteur d'activation de PPAR peut alors
15 être calculé par l'activation de l'expression du gène rapporteur induit par le produit (par rapport aux cellules témoins n'ayant reçu aucun produit).

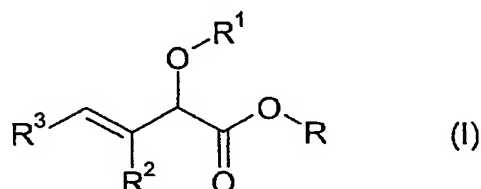
À titre d'exemple, le composé



20 à la concentration de 50 μ M, active d'un facteur de 2,3 la protéine chimère PPAR α -Gal-4 et d'un facteur 6,4 la protéine chimère PPAR γ -Gal4. En absence du domaine de liaison du ligand de PPAR α ou γ (vecteur exprimant Gal4 seul), l'activité luciférase mesurée en présence de ce produit est nulle.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I :



5 dans laquelle :

R^1 représente un groupe (C_6-C_{18}) aryle éventuellement substitué ou/et éventuellement condensé à un noyau monocyclique, polycyclique saturé ou insaturé de 5 à 8 sommets présentant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, ledit noyau étant lui-même
10 éventuellement substitué ; un groupe hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique monocyclique de 5 à 8 sommets éventuellement substitué et présentant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; un groupe alcényle en C_2-C_{10} éventuellement substitué ; un groupe alkyle en C_1-C_{10} ;
 R^2 et R^3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ;
15 (C_6-C_{18}) aryle éventuellement substitué ; ou bien R^2 et R^3 représentent ensemble une chaîne alkylène en C_3-C_6 ; et
 R représente un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle en C_1-C_{10} ; un groupe (C_6-C_{18}) aryl- (C_1-C_{10}) alkyle ;
leurs sels avec des acides ou des bases,

20 étant entendu que les composés suivants sont exclus de la protection :
lorsque R^3 = phényle ; R = éthyle ; R^1 = éthyle ou phényle ; et R^2 = H,
ainsi que leurs dérivés, dérivés solvatés, et leurs stéréoisomères, y compris leurs mélanges en toutes proportions, acceptables du point de vue pharmaceutique.

25 2. Composé selon la revendication 1 de formule I dans laquelle R^1 représente un groupe (C_6-C_{10}) aryle, de préférence phényle, éventuellement substitué ou/et condensé à un noyau monocyclique carbocyclique ou

hétérocyclique de 5 à 8 sommets présentant de 0 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, lui-même éventuellement substitué ; un groupe alcényle en C₂-C₁₀ éventuellement substitué ; un atome d'hydrogène ;

R² et R³ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ; (C₆-C₁₀)aryle, de préférence phényle éventuellement substitué ; ou bien R² et R³ représentent ensemble une chaîne alkylène en C₃-C₆ ; et

R représente un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₁₀ ; un groupe (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₁₀)alkyle,

ainsi que leurs dérivés, sels, dérivés solvatés, et leurs stéréoisomères, y compris leurs mélanges en toutes proportions, acceptables du point de vue pharmaceutique.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que lorsque R¹ représente (C₆-C₁₀)aryle substitué, le noyau aryle est substitué par un ou plusieurs des radicaux suivants :

trifluorométhyle ; un atome d'halogène ; un groupe hétérocyclique aromatique monocyclique bicyclique ou tricyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S ; et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T tels que définis ci-dessous ; un groupe Hét-CO- dans lequel Hét représente un groupe hétérocyclique aromatique tel que défini ci-dessus éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; une chaîne alkylènediyle en C₁-C₆ ; une chaîne alkylène dioxy en C₁-C₆ ; nitro ; cyano ; (C₁-C₁₀)alkyle ; (C₁-C₁₀)alkyl-carbonyle ; (C₁-C₁₀)alcoxycarbonyl-A- où A représente (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alcénylène ou une liaison ; (C₃-C₁₀)cycloalkyle ; trifluorométhoxy ; di(C₁-C₁₀)alkylamino ; (C₁-C₁₀)alcoxy-(C₁-C₁₀)alkyle ; (C₁-C₁₀)alcoxy ; (C₆-C₁₈)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₀)alcoxy-(CO)_n- où n est 0 ou 1 et aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryloxy-(CO)_n- où n est 0 ou 1 et où aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)arylthio où aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs

radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryloxy-(C₁-C₁₀)alkyl-(CO)_n – où n est 0 ou 1 et où aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; un hétérocycle, saturé ou insaturé, monocyclique de 5 à 8 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, éventuellement substitué par un ou
5 plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-carbonyl éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-carbonyl-B-(CO)_n – où n est 0 ou 1 ; B représente (C₁-C₆)alkylène ou (C₂-C₆)alcénylène et aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryl-C-(CO)_n – où n est 0 ou 1, C représente (C₁-C₆)alkylène ou (C₂-C₆)alcénylène et aryle est éventuellement
10 substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₆-C₁₈)aryle condensé à un hétérocycle saturé ou insaturé tel que défini ci-dessus éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ; (C₂-C₁₀)alcynyle ; T est choisi parmi un atome d'halogène ; (C₆-C₁₈)aryle ; (C₁-C₆)alkyle ; (C₁-C₆)alcoxy ; nitro ; carboxy ; (C₁-C₆)alcoxycarboxy ; et T peut représenter oxo dans le cas où il substitue un
15 hétérocycle saturé ou insaturé ; ou bien T représente (C₁-C₆)alcoxy-carbonyl-(C₁-C₆)alkyle ; ou (C₁-C₆)alkylcarbonyl-((C₁-C₆)alkyle)_n – où n est 0 ou 1, ainsi que leurs dérivés, sels, dérivés solvatés, et leurs stéréoisomères, y compris leurs mélanges en toutes proportions, acceptables du point de vue pharmaceutique.

20

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que lorsque R¹ est aryle, R¹ représente phényle,

ainsi que leurs dérivés, sels, dérivés solvatés, et leurs stéréoisomères, y compris leurs mélanges en toutes proportions, acceptables du point de vue
25 pharmaceutique.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R¹ représente (C₁-C₁₀)alkyle, de préférence (C₁-C₃)alkyle, et R² et R³ représentent indépendamment l'un de l'autre H ou (C₆-C₁₈) aryle
30 éventuellement substitué,

ainsi que leurs dérivés, sels, dérivés solvatés, et leurs stéréoisomères, y compris leurs mélanges en toutes proportions, acceptables du point de vue pharmaceutique.

- 5 6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R^2 est H et R^3 représente aryle non substitué, de préférence phényle non substitué,

ainsi que leurs dérivés, sels, dérivés solvatés, et leurs stéréoisomères, y compris leurs mélanges en toutes proportions, acceptables du point de vue
10 pharmaceutique.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que lorsque R représente (C_1-C_{10}) alkylaryle, de préférence benzyle, R^1 et R^3 représentent aryle non substitué, de préférence phényle,

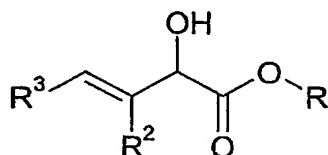
15 ainsi que leurs dérivés, sels, dérivés solvatés, et leurs stéréoisomères, y compris leurs mélanges en toutes proportions, acceptables du point de vue pharmaceutique.

8. Composés selon la revendication 1 de formule I étant :

- 20 • (R,S)-2-méthoxy-4-phénylbut-3-énoate de méthyle
 • Acide (R,S)-2-méthoxy-4-phénylbut-3-énoïque
 • (R,S)-2-propoxy-4-phénylbut-3-énoate de méthyle
 • Acide (R,S)-2-propoxy-4-phénylbut-3-énoïque
 • (R,S)-2-phénoxy-4-phénylbut-3-énoate de benzyle
25 • (R,S)-2-trifluorométhylphénoxy-4-phénylbut-3-énoate de méthyle
 • Acide (R,S)-2-phénoxy-4-phénylbut-3-énoïque
 • Acide (R,S)-2-trifluorométhylphénoxy-4-phénylbut-3-énoïque (formes Z et E),

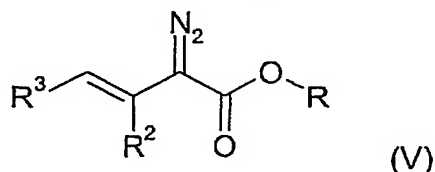
ainsi que leurs dérivés, sels, dérivés solvatés, et leurs stéréoisomères, y compris leurs mélanges en toutes proportions, acceptables du point de vue pharmaceutique.

- 5 9. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure de formule R^1-Y où Y représente un atome d'halogène et R^1 est (C_1-C_{10}) alkyle sur un composé de formule suivante :

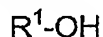


- 10 dans laquelle R^2 , R^3 et R sont tels que définis à la revendication 1 pour la formule I, en présence d'oxyde d'argent.

- 15 10. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R^1 représente (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué ou/et éventuellement condensé à un noyau monocyclique, hétérocyclique saturé ou insaturé de 5 à 8 sommets présentant 1 ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, lui-même éventuellement substitué, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule :



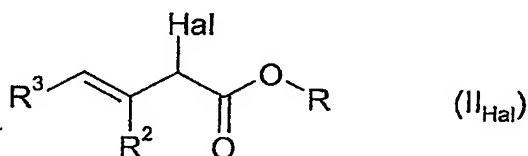
- 20 dans laquelle R^2 , R^3 et R sont tels que définis à la revendication 1 pour la formule I avec un composé de formule :



dans laquelle R^1 est tel que défini ci-dessus, en présence de tétraacétate de rhodium.

11. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule telle que définie à la revendication 9, avec composé de formule R^1-OH en présence de triphénylphosphine et de diazodicarboxylate d'éthyle.

12. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule II_{Hal} :



10 dans laquelle R^2 , R^3 et R sont tels que définis à la revendication 1 pour la formule I et Hal représente un atome d'halogène, avec un composé de formule R^1-OH .

15 13. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 3, et Hal étant un atome d'halogène, selon le schéma réactionnel suivant, la première étape étant conduite dans un solvant polaire aprotique en présence d'un complexe de palladium 0 et d'une base ; la deuxième étape étant une saponification :

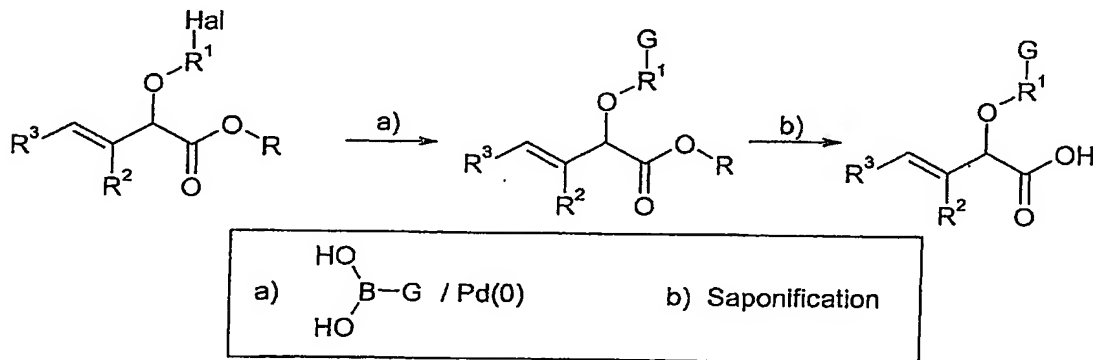


schéma réactionnel dans lequel G représente un groupe hétérocyclique aromatique monocyclique, bicyclique ou tricyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T tels que définis ci-dessus lorsque R^1 , dans le composé final, représente aryle substitué par un tel groupe hétérocyclique ; ou bien G représente aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T tels que définis à la revendication 3 lorsque, dans le composé final, R^1 représente aryle substitué par un groupe aryle, lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux T ;

Hal représente un atome d'halogène ;

et R, R^2 et R^3 sont tels que définis dans la revendication 1.

14. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou obtenu par un procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, en association avec au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou obtenu par un procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose et le diabète.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 02/0145	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 09610	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés de l'acide buténoïque, procédés pour leur préparation, compositions pharmaceutiques les contenant et application au traitement de la dyslipidémie, l'athérosclérose et du diabète			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom		ZEILLER	
Prénoms		Jean-Jacques	
Adresse	Rue	25, rue Laurent Carle	
	Code postal et ville	69008 LYON FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		DUMAS	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	27, chemin de l'Etang	
	Code postal et ville	38090 VAULX MILIEU FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom		GUYARD-DANGREMONT	
Prénoms		Valérie	
Adresse	Rue	3 rue de la Charrière	
	Code postal et ville	01800 ST MAURICE DE GOURDANS FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S)		Paris, le 9 septembre 2003	
DU (DES) DEMANDEUR(S)			
OU DU MANDATAIRE		B. DOMENEGO	
(Nom et qualité du signataire)		n° 00-0500	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2./3.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 02/0145	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 09610	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés de l'acide buténoïque, procédés pour leur préparation, compositions pharmaceutiques les contenant et application au traitement de la dyslipidémie, l'athérosclérose et du diabète			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom		BERARD	
Prénoms		Isabelle	
Adresse	Rue	Les Grands Communaux	
	Code postal et ville	01330 VILLARD LES DOMBES FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		CONTARD	
Prénoms		Francis	
Adresse	Rue	29 rue Roger Bréchan	
	Code postal et ville	69003 LYON FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom		GUERRIER	
Prénoms		Daniel	
Adresse	Rue	35c route de Charly	
	Code postal et ville	69230 ST GENIS LAVAL FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S)		Paris, le 9 septembre 2003	
DU (DES) DEMANDEUR(S)		B. DOMENEGO	
OU DU MANDATAIRE		n° 00-0500	
(Nom et qualité du signataire)			



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3./3.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)

BFF 02/0145

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

03 09610

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de l'acide buténoïque, procédés pour leur préparation, compositions pharmaceutiques les contenant et application au traitement de la dyslipidémie, l'athérosclérose et du diabète

LE(S) DEMANDEUR(S) :

MERCK SANTE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		FERRAND	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	62 rue des Aqueducs	
	Code postal et ville	69005 LYON	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		BONHOMME	
Prénoms		Yves	
Adresse	Rue	19 avenue de la Paix - Le Buclay	
	Code postal et ville	69260 CHARBONNIERES LES BAINS	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 9 septembre 2003

B. DOMENEGO
n° 00-0500

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.